

Изучение нейропротекторных свойств внеклеточных везикул мезенхимальных стромальных клеток на модели черепно-мозговой травмы

Научный руководитель – Силачѳв Денис Николаевич

Головичева Виктория Вячеславовна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биотехнологический факультет, Москва, Россия

E-mail: Golovicheva2016@mail.ru

На сегодняшний день показана эффективность мезенхимальных стромальных клеток (МСК) в терапии повреждений головного мозга лабораторных животных [2]. Предполагается, что основные терапевтические эффекты могут быть обусловлены паракринной сигнализацией через внеклеточные везикулы (ВВ) [3].

Цель данной работы - изучить нейропротекторные эффекты ВВ при моделировании открытой черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

В работе использовались нелинейные самцы крыс массой 300-350 г. Для моделирования ЧМТ использовали метод дозированного контузионного повреждения открытого мозга в области сенсомоторной коры. ВВ вводили интраназально (и/н) на 1, 5 и 7 сут. или внутривенно (в/в) на 1 сут. после ЧМТ в дозе 30мкл на крысу ($4,3 \times 10^{10}$ частиц/мл, выделенных от 1×10^7 МСК). Сенсомоторный дефицит оценивался в передних и задних конечностях, контралатеральных поврежденному полушарию в тестах «Цилиндр» на 30 сут., «Ротатрод» на 1 и 30 сут. и «Постановка конечности на опору» на 1, 7, 14 и 30 сут. [1]. Объем повреждения оценивали по МР-изображениям на 30 сут. после индукции травмы.

Курсовая и/н инстиляция статистически значимо восстанавливала сенсомоторные функции в тесте «Постановка конечности на опору» на 14 и 30 сут. (Рис. 1). При трансплантации ВВ отмечалась тенденция к снижению объема повреждения: у контрольной группы без лечения объем составил 75 ± 9 мм³, у группы с и/н введением ВВ — 64 ± 10 мм³, а у группы с в/в введением — 90 ± 12 мм³ (Рис. 2). В тесте «Цилиндр» оценивалась асимметрия использования животным передних конечностей в течение спонтанного исследования стенок цилиндра. В результате и/н введения ВВ восстанавливалась частота использования поврежденной лапы до 40% по сравнению с контрольной группой (29%). Тогда как в/в введение ВВ статистически значимо не влияло на восстановление сенсомоторных функций.

Таким образом, направленная доставка ВВ в мозг при помощи и/н введения повышает эффективность терапии при ЧМТ по сравнению с в/в введением. Мы предполагаем, что нейропротекторные эффекты ВВ могут быть обусловлены их иммуномодулирующими свойствами и способностью влиять на пластичность головного мозга. Известно, что ВВ содержат различные сигнальные молекулы и microRNA, которые могут модулировать микро- и астроглиозную активность и способствуют увеличению ангиогенеза [3].

Работа поддержана грантом МД-2065.2018.4

Источники и литература

- 1) Силачев Д.Н. и соавт. Оценка сенсомоторного дефицита в отдаленном периоде после ишемии/гипоксии головного мозга неонатальных крыс // журнал ВНД, 2013, том 63, № 3, с. 405–416
- 2) Laura Bennet and etal. Cell Therapy for Neonatal Hypoxia– Ischemia and Cerebral Palsy // American Neurological Association, 2012 Volume 71, No. 5, Page 589-600

- 3) Stefania Mondello and etal. Extracellular vesicles: pathogenetic, diagnostic and therapeutic value in traumatic brain injury // Expert Review of Proteomics, 2018

Иллюстрации

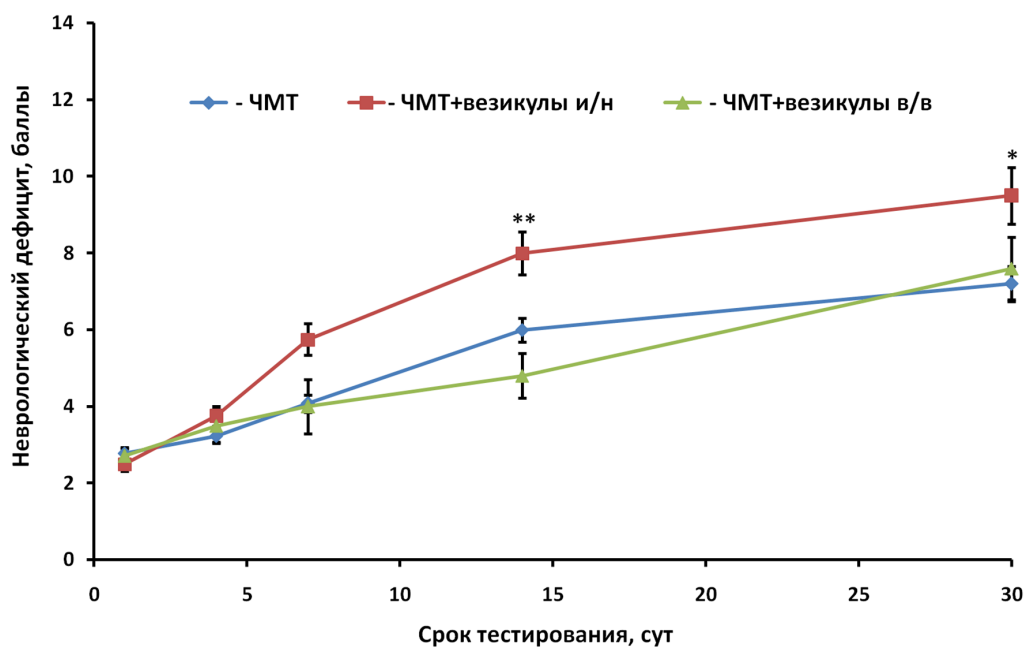


Рис. 1. Результаты (в баллах) серии тестов "Постановка конечности на опору"(limb-placing test). В группе «ЧМТ + везикулы и/н» сенсомоторный дефицит значительно снижен после терапии. * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой «ЧМТ», KruskalWallis тест ; ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой «ЧМТ», KruskalWallis тест.

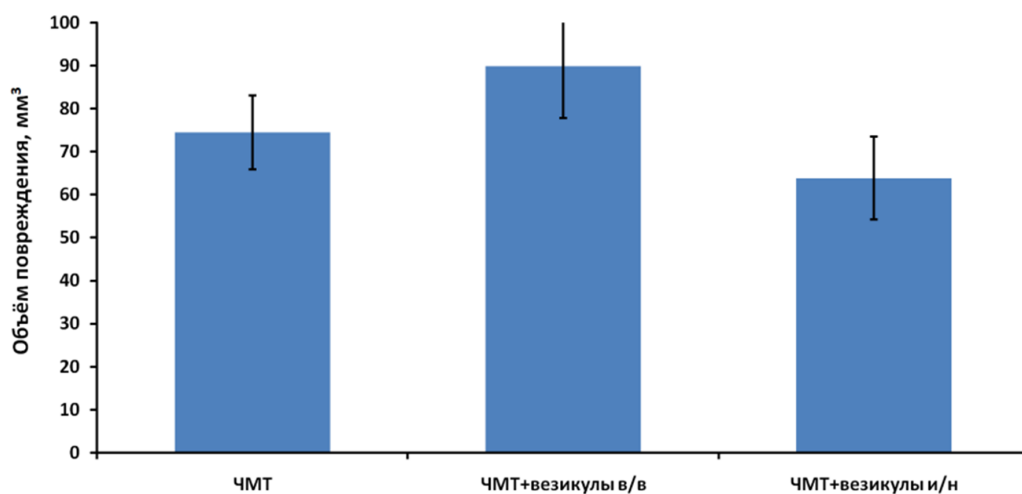


Рис. 2. Объем повреждения (мм³) на 30 сутки после индукции ЧМТ. В группе «ЧМТ + везикулы и/н» отмечается тенденция к снижению объема повреждения по сравнению с контрольной группой.

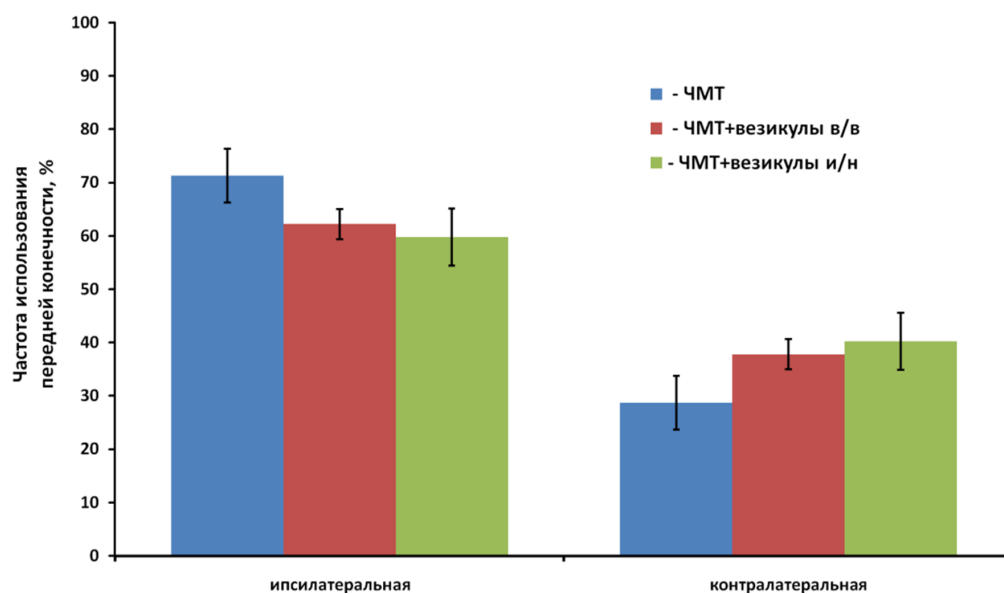


Рис. 3. Частота использования передней конечности в тесте "Цилиндр" на 30 сутки после ЧМТ. Для группы «ЧМТ + везикулы и/н» наблюдалась тенденция к восстановлению частоты использования передней конечности, контралатеральной поврежденному полушарию, по сравнению с группой «ЧМТ».

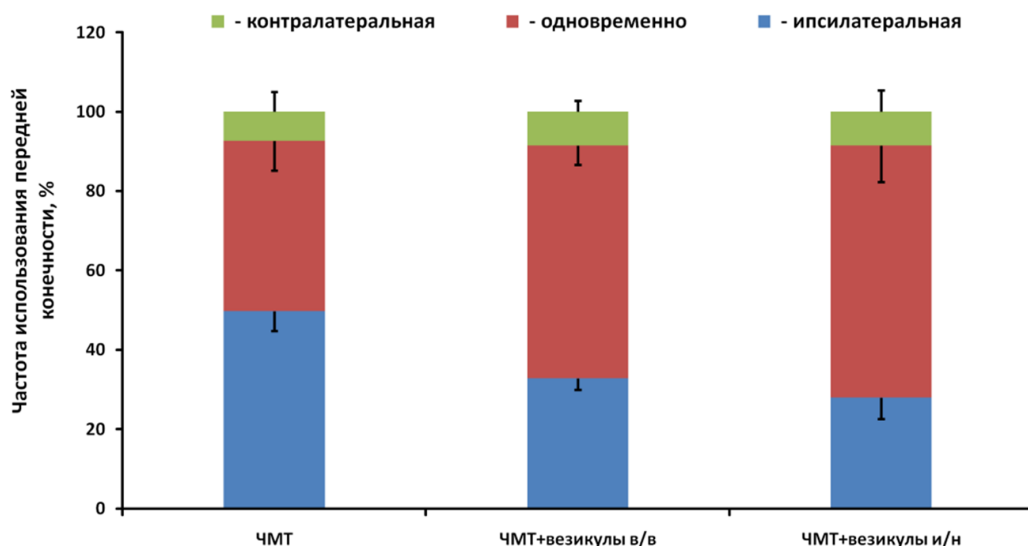


Рис. 4. Частота использования передних конечностей на 30 сут. после индукции ЧМТ. Наблюдалась тенденция к снижению частоты использования лапы, ипсилатеральной поврежденному полушарию, в группе «ЧМТ + везикулы и/н» по сравнению с контрольной группой «ЧМТ».